Ueber toxische Nebenwirkungen

beim

Gebrauch des Quecksilbers mit besonderer Berücksichtigung des Calomels.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesammten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

K. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Paul Scheldt,
cand. med. aus Cassel.

München 1899
Kgl. Hof-Buchdruckerei von Kastner & Lossen.

Ueber toxische Nebenwirkungen

beim

Gebrauch des Quecksilbers mit besonderer Berücksichtigung des Calomels.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesammten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

K. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Paul Scheldt,
cand. med. aus Cassel.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

München 1899
Kgl. Hof-Buchdruckerei von Kastner & Lossen.

Referent:

Herr Obermedizinalrat Prof. Dr. Bollinger.

Meinen teuren Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548318_0146

Die Kenntnis des Quecksilbers und seiner Präparate ist ebenso wie ihre therapeutische Anwendung eine sehr alte. Die ersten Beschreibungen ihrer Wirkung im menschlichen Körper findet man in den ersten wissenschaftlichen Berichten über die Krankheit, gegen die es spezifisch wirkt, nämlich die Syphilis. Schon im 15. Jahrhundert beobachtete man die günstigen Erfolge auf den Heilungsverlauf luetischer Geschwüre durch Aetzen mit Sublimat. Im 16. Jahrhundert erlangte durch die Befürwortung von Paracelsus die Quecksilberbehandlung der Lues eine allgemeinere Anerkennung. Die damalige mangelhafte Kenntnis der Wirkungsweise des Quecksilbers und die daraus resultierende gefährliche Methode der Darreichung z. B. die Zinnoberräucherung und die Inhalation von Quecksilberdämpfen hatten zur Folge, dass bald schwere und nicht selten tötliche Vergiftungsfälle bekannt wurden und sich eine Reaktion geltend machte. Dass diese vollkommene Verdammung der Quecksilbertherapie stellenweise als vollkommen berechtigt und sogar als unbedingt unzweifelhaft dastand, beweist die Thatsache am besten, dass die Heidelberger medizinische Fakultät im Jahre 1580 von ihren Doktoranden den Eid verlangten, niemals Quecksilber anzuwenden. Trotzdem wurde das Mittel nie ganz verlassen. Im 17. Jahrhundert wurde es von Lazarus Riverius empfohlen und zwar dies-

mal zur Bekämpfung von Wassersucht, Kolikschmerzen, Ischias, Rheumatismus und Augenentzündung. Zu derselben Zeit wird von Michael Ettmüller das erste Tierexperiment beschrieben. Die erste Erwähnung des Calomels als Diureticum findet sich in der 1715 erschienenen Schrift Börhaaves „Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis.“ Gegen Ende des 18. Jahrhunderts wird es zu demselben Zweck von Peter Frank warm empfohlen. Später wird von Stockes die Krankengeschichte eines Herzkranken veröffentlicht, bei dem durch Calomel immer wieder der allgemeine Hydrops beseitigt wurde. Eine allgemeine Anwendung als Diureticum fand das Calomel aber erst durch eine Publikation Jendrassiks im Jahre 1886, in dem Deutschen Archiv für kinische Medizin! Letzterer hatte einen Kranken in Behandlung wegen allgemeinen Hydrops. Nebenbei zeigte derselbe noch Symptome, die einen Verdacht auf Lues rechtfertigen, daher wurde Calomel und Jalappa verordnet. Bei der weiteren Beobachtung zeigte sich nun, dass regelmässig nach Aufnahme dieser Mittel die Harnmenge ganz kolossal vermehrt war und die Stauungserscheinungen zurückgingen. Später wurde dann das Calomel als wirksamer Bestandteil erkannt. In den folgenden Jahren wurden die Beobachtungen Jendrassiks weiter geprüft und für richtig befunden. In der in den nächsten Jahren sehr umfangreichen Litteratur sprechen sich die Autoren im allgemeinen einstimmig ungefähr dahin aus: Calomel in Dosen von 0,2 gr mehrmals täglich und an mehreren folgenden Tagen gegeben, erhöht die Harnmenge ganz bedeutend, gewöhnlich auf 1000—1500—2000 ccm; in einem Fall betrug sie sogar

5500 ccm. Die gesteigerte Diurese beginnt gewöhnlich am 2. oder 3. Tag und dauert 3 Tage. Wir haben daher in dem Calomel ein ausgezeichnetes mit ziemlicher Sicherheit wirkendes Mittel zur Bekämpfung von Gewebeödem und Höhlenhydrops. Es wirkt auch in Fällen, in denen Digitalis und Coffein im Stiche liessen. Auf die Frequenz, den Rhythmus und die Stärke des Pulses ist ein Einfluss nicht bemerkbar; vielmehr ist eine Reizung der Niere durch die ausscheidenden Quecksilbersalze höchst wahrscheinlich die Ursache.

Die Calomeltherapie erleidet aber dadurch eine nicht unbedeutende Einschränkung, dass sie nur dann zur vollen Wirkung kommt, wenn die Wassersucht auf Herzkrankeiten zurückzuführen ist. Dagegen bleibt bei renalem Hydrops der gewünschte Erfolg sehr häufig aus. Ebenso verhält es sich bei Stauungen im Gebiet des Pfortaderkreislaufs, wie sie z. B. durch Lebercirrhose bedingt sein können. Doch werden von Weisselberg 2 Fälle beschrieben, in denen auch hier eine evident günstige Wirkung erzielt wurde.

Bei der häufigeren Anwendung des Calomels machten sich bald verschiedene Nebenwirkungen sehr unangenehm bemerkbar. Die Symptome sind die einer Quecksilberintoxikation bestehen in Salivation, Metallgeschmack, Druck- und Schmerzgefühl im Bauch und in Diarrhöen, die einen bedenklichen Charakter annehmen können. Auch Anzeichen von Nierenreizung können auftreten. Die leichten Formen einer Intoxikation sind häufig; doch findet man auch schwere und tötlich verlaufene Fälle in der Litteratur beschrieben, in denen die übliche Dosis nicht überschritten war.

Einer dieser immerhin nicht häufigen Fälle wurde auf der hiesigen medizinischen Klinik beobachtet und kam nachher zur Sektion. Herr Obermedizinalrat Professor Dr. Bollinger hatte die Güte, mir denselben zur Bearbeitung zu überlassen.

Krankengeschichte.

H. F., Kommissionär, 57 Jahre alt.

Anamnese: Patient spürte vor 14 Tagen grosse Mattigkeit und Schwindelgefühl. Die Füsse waren zeitweise geschwollen, namentlich am Abend. Dabei hatte Patient grosse Atemnot und Stechen in der linken Seite; bei Nacht hatte er das Gefühl, als ob ihm die Brust zusammengeschnürt würde. Am 7. Mai wurden die Beschwerden ärger. Patient will vorher noch nie krank gewesen sein. Von den Eltern starb der Vater an Herzwassersucht, die Mutter an unbekannter Ursache. Eine Schwester lebt und ist gesund; drei Geswister sind gestorben, zwei an Lungenschwindsucht. Infektion wird negiert. Potatorium beträgt 2—3 (—4) Liter.

Objektiver Befund: Kleiner, kräftig gebauter Mann mit ziemlich kräftig entwickelter Muskulatur, gutem Ernährungszustand, reichlichem Fettpolster und gesunder Gesichtsfarbe.

Thorax: breit, ziemlich stark gewölbt. Der Zwerchfellstand ist rechts am untern Rand der 6. Rippe, Lungenränder sind in geringem Grade verschieblich.

Auskultation und Perkussion der Lungen: Ueberall findet sich heller Lungenschall, teilweise sonor. Das Inspirium ist verkürzt, scharf

vesikulär. Ueber den Unterlappen hört man namentlich links hinten unten das durch emphysematöses Giemen (hellklingendes) und bronchitische Rasselgeräusche ersetzte Exspirium. Von einem eigentlich abgegrenzten Exspirium kann hier keine Rede sein, da In- und Exspirium in einander übergehen. Es besteht ziemlich starker Husten und schaumiger Auswurf.

Das Herz ist in allen Durchmessern vergrössert. Die Dämpfung beginnt zwischen 2. und 3. Rippe, überragt den rechten Sternalrand um 1—2 Querfinger. Der Spitzenstoss ist im 5. Interkostalraum in der Mammillarlinie und noch darüber hinaus zu verfolgen. Die Töne an der Spitze sind vollständig rein; der 2. Pulmonalton etwas accentuiert, über der Aorta am besten in der Mitte des Sternums zu hören ein ganz kurzes, leises systolisches, etwas schabendes Geräusch. Der Puls ist etwas gespannt, hart, leicht arhythmisch; die Arteria radialis nicht rollbar. Die Abdominalorgane lassen nichts pathologisches erkennen. Nirgends sind Zeichen einer Stauung nachzuweisen. Der Urin ist frei von Eiweiss und Zucker.

Die Diagnose lautete: Emphysem, Bronchitis, Dilatatio und Myodegeneratio cordis.

In der folgenden Zeit befand Patient sich relativ wohl. Nur hier und da klagt er über Stechen in der rechten Seite, ohne dass objektiv daselbst etwas nachzuweisen wäre. Der Stuhlgang war regelmässig, der Appetit gut. Niemals war Eiweiss oder Zucker im Urin. Am 30. Mai sind an den beiden oberen Extremitäten, namentlich an beiden Vorderarmen geringe Oedeme zu bemerken. Die unteren Extremitäten sind noch frei. Am 1. Juni erhielt Patient wegen mangel-

hafter Diurese und weil bedeutende Oedeme besonders an den Armen aufgetreten waren Calomel. Zuerst ein Tag lang 3 × 0,05, dann zwei Tage lang 3 × 0,1 täglich. Hierauf traten profuse Diarrhöen und Leibschmerzen auf. In den nächsten Tagen erreichte die Zahl der Stühle manchmal 10—12—14. Die Diarrhöen dauerten bis zum Tode; sie wurden mit Opium und Tanninclysmen bekämpft. Am 14. Juni, 3,30 Vorm., trat der Exitus letalis ein.

Bei der am 14. Juni vorgenommenen Sektion*) zeigte sich folgendes:

Aeussere Besichtigung:

Mittelgrosse männliche Leiche. Körperlänge 1,68 m. Gewicht 70 kg. Die Hautfarbe ist blass. Beide Vorderarme, die Hände und unteren Extremitäten sind etwas oedematös geschwollen. Im Abdomen findet sich ungefähr 1 Quart blutig seröser Flüssigkeit. Zwerchfellstand ist links in der Höhe der 5., rechts in der Höhe der 6. Rippe. Beide Lungen sind fast frei. Beide Pleurahöhlen enthalten ungefähr 1 Quart blutig seröser Füssigkeit. Der Herzbeutel liegt handbreit vor und enthält etwas seröse Flüssigkeit.

Organe der Respiration.

Beide Lungen sind gross und schwer. Das Gewebe aller Lappen ist stark wässrig durchtränkt; die untern Teile sind blutreich und dunkel. Luftgehalt ist überall beträchtlich reduziert. Im unteren Lappen rechts ist das Gewebe etwas brüchig und infiltriert; der Luftgehalt etwas aufgehoben.

*) Sektions-Journal des path. Instituts. Nr. 32, 1898.

Organ der Zirkulation:

Das Herz ist nach beiden Seiten verbreitert und in einen sehr voluminösen Fettmantel eingehüllt. Die Wand des rechten Ventrikels ist ganz von einer mächtigen Fettwand umwachsen; vielfach tritt das Fett unter dem Endokard zu Tage. Die Ventrikelhöhle ist etwas erweitert. Die Klappen sind frei beweglich. Links ist die Muskulatur etwas verdickt, zäh und blass. Alle Klappen sind zart und ohne Auflagerungen. Die Koronargefässe haben ganz glatte, fleckenlose Intima.

Maasse der Herzens.

Links Ventr. Höhe 8,4 cm, rechts 9,2 cm
„ „ Dicke 1,7 cm, „ 0,7 cm (mit Fett)
Aortenumfang 7,8 cm.
Mitralis 9,2 cm.
Pulmonalumfang 9,3 cm.

Die Milz ist leicht geschwollen von weicher Konsistenz. Pulpa quillt auf dem Durchschnitt über. Das trabekuläre Gerüst ist erkennbar, die Follikel sind nicht sichtbar.

Verdauungskanal.

Die Magenschleimhaut ist etwas diffus geschwollen und gerötet. Keine Substanzverluste. Im unteren Ileum ist die ganze Darmwandung sehr sukulent. Die Wandung des Colon ist äusserst brüchig. Bei Eröffnung dieser Darmabschnitte befinden sich in der sehr stark geschwollenen und dunkel geröteten Mucosa massenhaft zirkulär gestellte, tiefgreifende Substanzverluste, die z. T. noch mit dicken, grünen Schorfen

bedeckt sind; am dichtesten sind dieselben in der linken Colonflexur. Sie setzen sich nach abwärts bis zum S. romanum fort.

Leber.

Die Leber ist von kugelförmiger Gestalt. Die Gallenblase ist mit den Nachbarorganen verklebt. Bei der Loslösung werden mehrfach eitergefüllte Höhlen sichtbar. Die Wand der Gallenblase ist äusserst morsch und reisst an mehreren Stellen ein. Die Höhlen sind mit zähem, gallig tingiertem Eiter gefüllt. Das Lebergewebe ist leicht induciert; die Schnittfläche gleichmässig graubraun und blutgefüllt. Die acinöse Zeichnung ist erkennbar, die Schnittfläche fast glatt.

Beide Nieren sind in eine beträchtliche Fettkapsel eingehüllt. Die Oberfläche zeigt mehrfach narbige Einziehungen. Auf dem Durchschnitt ist das Mark und Rindengewebe etwas reduziert. Die Rinde ist von dunkelblauroter Farbe; die Markkegel sind ebenfalls stark injiziert. Das Nierenbecken ist erweitert, der Nierenhilus sehr fettreich.

Gewichte.

L. Lunge: 545 gr., Leber 1890 gr.

R. Lunge: 860 gr., Milz 245 gr.

Herz: 545 gr., L. Niere / R. „ } 350 gr.

Anatomische Diagnose:

Hochgradige Adipositas cordis, Hypertrophie des linken Ventrikels, Oedem der Lungen.

Cyanotische Induration der Nieren.

Nebenbefunde.

Subakute nekrosierende und diphtheroidische Enteritis des Dickdarms. Eitrige Cholangitis und Pericholecystitis.

Es handelt sich also hier um einen Fall, bei dem durch die verhältnismässig geringe Gabe von $3 \times 0{,}05$ und an zwei Tagen 3×01 gr. Calomel die Intoxikationserscheinungen eine bedenkliche Höhe erreichten; ein Umstand, der bei einer schweren Herzaffektion wie in dem vorliegenden Falle sicher eine höchst unangenehme Komplikation darstellt.

Zu einer Erklärung der sehr mannigfachen Symptome einer Calomelintoxikation wollen wir zunächst auf die Veränderungen, die das Mittel selbst erfährt, und auf die Wirkungsweise auf die einzelnen Organe näher eingehen.

Betrachtet man die einzelnen Erscheinungen einer Vergiftung mit Calomel, so muss zuerst die grosse Aehnlichkeit mit dem Symptomenkomplex einer Quecksilbervergiftung überhaupt auffallen, nämlich Auftreten einer Stomatitis, von Nierenaffektion und von profusen, oft blutigen Diarrhöen.

Die Thatsache also, dass bei Aufnahme der verschiedenen Quecksilberpräparate die Wirkungen im allgemeinen sich nicht qualitativ, sondern mehr quantitativ unterscheiden, liess schon früh den Gedanken wach werden, dass die verordneten Präparate sich im Körper in dieselbe Form umwandeln, und dass die Intensität der Erscheinungen nur von dem Grade, in dem die Stoffe löslich und resorbierbar sind, abhängt. Welches

diese wirksame Form sei, gleichgültig, ob das ursprüngliche Medikament in schwer oder leicht löslicher Form einverleibt wurde, erkannte zuerst mit voller Klarheit Voit. In der Abhandlung: „Ueber die Aufnahme des Quecksilbers und seiner Verbindungen in dem Körper“ zeigte er Folgendes:

Ausgehend von den Versuchen des Professors Schoenbein über Ozonbildung durch Schütteln von Wasser mit regulinischem Quecksilber fand er, dass, wenn man Calomel unter Luftzutritt mit Wasser schüttelt, die nachherige Reaktion mit Gujakharz auf Ozon positiv ausfüllt. Durch dies Freiwerden von Ozon wird im Kochsalz Na oxydiert und damit Chlor frei. Weiterhin sind bei diesem chemischem Vorgang die roten Blutkörperchen wesentlich beteiligt, indem sie das durch Calomel frei gewordene Ozon ebenso wie Sauerstoff begierig aufnehmen und auf das oxydierende (NaCl) Kochsalz übertragen.

Ferner weist Voit durch Versuche nach, dass Calomel mit Eiweiss gemischt nach nicht langer Zeit Quecksilber in Lösung auf die darauf bezüglichen Reaktionen zeigte. Fassen wir noch einmal das Resultat seiner Forschungen zusammen, so ergibt sich: Calomel wandelt sich unter dem Einfluss von Kochsalz und Eiweisskörpern im Magendarmkanal und im Blut in Quecksilberchlorid um. Hierbei bewirken die roten Blutkörperchen eine Beschleunigung des Prozesses. Ueber das weitere Schicksal des so entstandenen Sublimats wollen wir noch erwähnen, dass sich zunächst eine in Wasser unlösliche Verbindung, das Quecksilberalbuminat bildet. Aus diesem lässt sich durch Auswaschen alles Chlor

entfernen. Man wird daher wohl mit Recht als das Produkt, welches schliesslich im Körper zirkuliert, das Quecksilberoxydalbuminat ansehen müssen.

Die Wirkung aller Merkurialien ist also ziemlich gleich, es bestehen nur Unterschiede in der Intensität derselben. Gleichgültig ist ferner auch, ob das Medikament durch den Verdauungs- oder den Respirationstraktus oder auf endermatischem oder hypodermatischem Wege in den Körper gelangt ist. Das resorbierte Quecksilber lässt sich, wie es E. Ludwig gelungen ist, zu 98 % im Körper wieder nachweisen. Dabei fand sich, dass die Verteilung keineswegs eine gleichmässige ist. Nur Spuren fanden sich im Gehirn, nur ganz geringe Mengen in den Knochen und Muskeln; auch in der Galle war nur wenig nachzuweisen. Die grössten Mengen befanden sich in der Leber, der Milz, den Nieren und im Dickdarm. Die beiden letzten Organe sind wohl als die Hauptausscheidungsstätten anzusehen; von ihnen gehen auch die hervorstechendsten Symptome aus.

Das erste Symptom, welches selten ganz fehlt, ist das Auftreten von Speichelfluss und von Stomatitis. Gerade bei Calomelkuren findet man dies oft als sehr lästige Komplikation. Allerdings erreichen die pathologischen Prozesse selten eine solche Höhe, wie man sie bei Aufnahme leicht resorbierbarer Präparate, z. B. bei einer Sublimatintoxikation beobachtet.

In dem hier vorliegenden Fall waren diese Erscheinungen durch Reinhaltung der Mundhöhle auf das geringste Mass beschränkt. Lewin berechnet die Häufigkeit einer Stomatitis auf 30—40 % aller Patienten,

die eine Quecksilberkur durchmachen. Ganz leichte Formen sind vielleicht noch häufiger.

Das erste Anzeichen einer beginnenden Stomatitis ist zunächst bedeutend gesteigerte Speichelsekretion, die mit einem sehr lästigen Metallgeschmack einhergeht. Die Mundschleimhaut und besonders das Zahnfleisch zeigen Rötung und Schwellung, aus denen sich später geschwürige Prozesse mit eitrig schmierigem Belag entwickeln. Bei weiterer Vernachlässigung der Mundpflege kann auch das Periost des Kiefers angegriffen werden und sogar eine Nekrose des letzteren das Endresultat sein. Ausserdem werden die Zähne, besonders kariöse, leicht locker und fallen aus. All diese Vorgänge sind, wie leicht erklärlich, von einem sehr fötiden Geruch aus dem Munde begleitet. Zur Erklärung dieser Erscheinung wird man mit Recht die Quecksilberausscheidung durch den Speichel und die Mundschleimhaut heranziehen. Es lässt sich auch in der That im Speichel Quecksilber nachweisen. Die gesteigerte Sekretion kann zweifellos durch die Veränderungen im Munde hervorgerufen werden. Jedoch genügt diese Erklärung nicht für Fälle, in denen die zwei Symptome Speichelfluss und Stomatis einzeln und unabhängig von einander auftreten. Vielleicht wäre an nervöse Einflüsse zu denken, die ja beim chronischen Merkurialismus sehr in den Vordergrund treten. Die Schleimhautveränderungen könnten durch ähnliche Ursachen bewirkt sein, wie wir sie unten bei Besprechung der Darmerkrankung schildern werden.

Von ungleich grösserer Tragweite sind die Veränderungen, die das Quecksilber bei seiner Ausscheidung durch die Nieren

auf deren Gewebe und ihre Funktion ausübt.

Was zunächst den Harn anlangt, so erfährt seine Menge nach jeder Quecksilberaufnahme, vorzüglich aber nach Calomel eine beträchtliche Steigerung, die zuweilen 10 l und mehr erreicht. Dies lässt sich nicht nur bei Hydropsien, sondern auch bei luetischen Erkrankungen, die häufig mit Calomelinjektion behandelt wurden, konstatieren. Am auffälligsten ist die Polyurie beim Hydrops Herzkranker. Bei renalem Hydrops ist die Wirkung sehr zweifelhaft; daher haben bedeutende Forscher wie Notnagel, v. Ziemssen und Fürbringer für diese Fälle das Mittel als vollkommen zwecklos verworfen. Trotzdem lässt sich vereinzelt eine günstige Wirkung nicht leugnen, wie Schild an einigen von ihm beobachteten Fällen nachweist. Dass eine Giftwirkuug des Calomel manchmal gerade zu dem entgegengesetzten Resultat einer Anurie führen kann, beweist der unten beschriebene Fall IV.

Das spezifische Gewicht sinkt entsprechend der vermehrten Harnmenge auf 1002—1003. Eine blutige Färbung findet bei Calomelvergiftung äusserst selten, ist dagegen bei dem intensiv und schneller wirkenden Sublimat sehr häufig beobachtet worden.

Das auffälligste Zeichen einer Nierenreizung ist die wenigstens beim Tierexperiment konstant auftretende Albuminurie. Beim Menschen fehlt sie oft und wird sogar von einigen bestritten, natürlich nur bei therapeutischen Dosen.

Hellers Untersuchungen zeigen, dass während der Behandlung mit Sublimatinjektionen 3,7% nach Injunktionen 24% aller Fälle albuminurisch wurden.

Auch erzählt Merk in seiner Veröffentlichung von einem Fall stärkerer Nephritis. Selbstverständlich kommen hier nur die Fälle in Betracht, bei denen vor der Quecksilberkur eine Nierenaffektion durch Stauung oder Syphilis nicht nachgewiesen werden konnte. Aber auch in diesen Fällen ist die gesteigerte Albuminurie ein ebenso wichtiges Vergiftungssymptom, wie die Mund- oder Darmerkrankung. Bei Ausgang in Heilung verschwindet sie meist.

Eine weitere Veränderung des Harnes bildet der nur bei schweren Vergiftungen auftretende Zuckergehalt. Er wurde von Heilborn und Rosenbach, selten von Graf konstant gefunden. Ob diese Glykorie einen Pankreasdiabetes darstellt oder ob Luber und Nervensystem einen Anteil davon haben, entscheidet der letztgenannte Autor nicht. Koeniger fand bei einem derartigen Tierexperiment eine stecknadelkopfgrosse Hämorrhagie am Boden des IV. Ventrikels.

Das Auftreten von Cylindern im Harn ist sowohl durch das Tierexperiment konstant, als auch durch klinische Beobachtung sehr häufig konstatiert worden. Folgende Zahlen aus Welanders Beobachtungen geben ein deutliches Bild hierüber; allerdings war hier die Cylindrurie nicht durch Calomelgebrauch, sondern durch eine Schmierkur veranlasst. Da aber, wie schon erwähnt, alle Quecksilberpräparate wenigstens qualitativ im Körper dieselbe Wirkung haben, so dürften diese Angaben auch bei Betrachtung der Calomelwirkung nicht ohne Wert sein. Bei Beginn dieser Behandlung hatten nur 1 % der Patienten einige Cylinder im Harn, 16 % ganz vereinzelte und 83 % gar keine. Am Ende der

Behandlung hatten 33,1% sehr viel, 24,8% ziemlich viel, 28,9% wenige, 19% ganz vereinzelte und 4,2% gar keine Cylinder. Dieselben wurden durch Centrifugieren gefunden; sie verschwanden in den ersten Wochen nach Aussetzen des Quecksilbers. Ihrer Natur nach waren hyaline am häufigsten, seltener körnige und nur bei langdauernder und starker Reizung traten auch epitheliale auf. Daneben bestand leichte Albuminurie. In wenigen Fällen traten die Cylinder vor der Stomatitis auf und bildeten so das erste Zeichen merkurieller Nierenreizung.

Bezüglich des Befundes an den Nieren wird die Kalkablagerung in den Harnkanälchen als auffälligste Art geschildert. Makroskopisch sieht man weisse Punkte und Streifen, die aus kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk bestehen und einer Verfettung täuschend ähnlich sehen. Chemisch kann man den Kalk erkennen durch Rotfärbung durch Hämatoxylin oder durch das Auftreten von Gipskrystallen nach Zufügen von Schwefelsäure. Er ist fast in allen Fällen zu konstatieren. Ein charakteristisches Merkmal in dieser Verkalkung zu sehen und hieraus allein eine Quecksilberintoxikation zu diagnostizieren, ist entschieden zu weit gegangen.

Erstens kann sie manchmal fehlen wie in einem von Schmitt bearbeiteten Fall einer tötlichen Sublimatvergiftung; hier waren zwar die Epithelien ergriffen, Kalk konnte aber auf keine Weise nachgewiesen werden.

Auch bei unserm vorliegenden Fall war ein sogen. Kalkinfarkt nicht nachzuweisen, trotzdem im Darm die Veränderungen so bedeutende waren. Nach einer statistischen Zusammenstellung von Leutert, gelang in

20 Fällen von Sublimatintoxikation, in denen die Nieren auf Kalk untersucht wurden, der Nachweis nur 13mal. Dasselbe Resultat hatten die überaus zahlreich angestellten Tierversuche. Eine weitere Thatsache, die der Kalkinfarzierung ihre Bedeutung als typisches Vorkommnis abspricht, ist die, dass sie sich auch bei anderen Vergiftungen findet, so durch Intoxikation mit chromsaurem Kali (Neuberger) mit Aloin (Neuberger, Gottschalk), mit Bismuthum subnitricum (Langhans), mit Mangan, mit Pyrogallussäure, mit Phosphor (Leutert, Paltauf), mit Oxalsäure, mit Arsen und chlorsaurem Kali.

Auch sieht man bei Knochentumoren Kalkablagerungen in den Harnkanälchen, manchmal bei Eklampsie oder Dysenterie. Der Befund kann also nur den Verdacht auf Quecksilbervergiftung erwecken.

Ueber die Frage, in welchen Teilen der Niere der genannte Prozess stattfindet, herrschen trotz der sehr zahlreichen Versuche auf diesem Gebiete noch vielfach verschiedene Ansichten. Saikowsky fand durch verschiedene Beobachtungen, dass die Infarkte in den Tubulis rectis liegen. Jablonowsky behauptet ebenfalls, die Verkalkung nur in den geraden Harnkanälchen gefunden zu haben. Ihm steht die Ansicht von Binz gegenüber, der die gewundenen Kanälchen als Ablagerungsstätte bezeichnet. Senger und Virchow bezeichnen als solche die Tubuli recti und die contorti. Klemperer kommt zu der vermittelnden Ansicht, dass die Ablagerung zunächst in den geraden Kanälchen beginnt und sich erst später auf die gewundenen fortsetzt.

Auch in der Frage, ob zuerst die Epithelien der

Harnkanälchen oder das Lumen der letzteren von Kalkablagerungen betroffen werde, ist eine einheitliche Auffassung noch nicht erreicht. Verfechter der zuerst genannten Ansicht, dass zuerst die Epithelien verkalken, ist Kaufmann.

Durch zahlreiche Versuche an Kaninchen und Hunden glaubt er gefunden zu haben, dass die hauptsächlichste Giftwirkung auf einer „Alteration des Blutes durch die Quecksilbersalze beruhe, die sich in vielfachen Verstopfungen von Kapillaren äussern. Er beobachtete nämlich an vergifteten Tieren, die er kurz vor dem Tode vivisezierte, Gerinnselbildungen im rechten Herzen, die er als Folge zahlreicher Capillarverstopfungen in den Lungen hinstellte. Auf diese Art gelangt nur noch wenig Blut in den linken Ventrikel und es entsteht eine arterielle Anämie und eine venöse Hyperämie. Hierdurch erklärte er auch die schon oft konstatierte Herzschwäche und Verminderung des Blutdruckes. Nach dieser Anschauung könnte man sich vorstellen, dass die Epithelien der Harnkanäle eine anämische Nekrose erleiden. Die dann eintretende Verkalkung der abgestorbenen Epithelien wäre durch analoge Vorgänge zu erklären. Nur eins erscheint hierbei fraglich. Es müssten nämlich in diesem Fall, da ja die Capillaren verstopft sind, die Kalksalze durch die Lymphgefässe der Niere herbeigeschafft werden, was sehr unwahrscheinlich klingt.

Dieser Ansicht treten Virchow und Klemperer entgegen und suchen zu beweisen, dass das Lumen der Kanäle der erste Ablagerungsort der Kalksalze sei und dass höchstens später durch Ueberfüllung der Kanälchen mit ihnen die Epithelien überdeckt würden.

Die Ausscheidung wird folgendermassen erklärt. Durch das Quecksilber werden zunächst die Epithelien entzündet. Bei einer derartigen Erkrankung verlieren sie bekanntlich die Fähigkeit, die verschiedenen Stoffe in der richtigen Weise entweder auszuscheiden oder zurückzuhalten. Es entwickelt sich eine abnorme Durchlässigkeit für Kalksalze; letztere treten in die Kanäle über und schlagen sich nieder und zwar in den geraden Kanälchen und erst später in den gewundenen. Bei einer derartigen schweren Affektion der Niere muss natürlich deren Funktion in entsprechender Weise geschädigt werden, und man findet auch in der That die Harnausscheidung bis zur Anurie gehemmt.

Karvonen, der in neuester Zeit Versuche angestellt hat, kommt zu einer Auffassung, die mehr derjenigen Kaufmanns nahe kommt. Nach seiner Ansicht ist Verkalkung der Epithelien immer die primäre, oft auch allein konstatierbare Form, die er aber als eine anormale Sekretion der kranken, aber noch lebenden Zelle hingestellt wissen will. Daher fehlt auch bei akut verlaufenen Fällen die Verkalkung, weil die Zellen zu schnell abgestorben und abgestossen sind. In langsamer verlaufenen Fällen kann man die verschiedenen Uebergangsstufen der Verkalkung sehen. Die verkalkten Epithelien lösen sich später ab und können dann als stark lichtbrechende, schollige Cylinder gesehen werden. Eine dritte Form der Verkalkung, die von demselben Autor konstatiert wurde, ist die, dass gewöhnliche, früher kalkfreie Cylinder aus dem sehr kalkreichen Harn Kalksalze in sich aufnehmen.

Die letzte Frage, woher dieser Kalk stammt, ist auch schon oft diskutiert worden. Die meisten Autoren,

Prevost, Virchow, Senger, glauben, die Ursache in einer durch bei Quecksilbervergiftung bewirkten Knochenentkalkung gefunden zu haben; hierdurch entstände der gesteigerte Kalkgehalt des Harns. Prevost berechnet, dass ungefähr 8—10% der Salze dem Knochen entzogen werden.

Virchow glaubt auch an eine Dekalcination und sieht hierin eine ähnliche Erscheinung, wie die bei geschwürigen Prozessen und Tumoren an Knochen sich entwickelnde Kalkmetastase.

Nach Senger soll vermehrter Milchsäuregehalt des Blutes den Knochen unter Bildung von michsaurem Calcium auflösen. Diese letzte Ansicht ist, obwohl auch der Milchsäuregehalt bestritten wird, durch vielfache Versuche widerlegt, in denen dargethan wurde, dass durch künstlich hervorgerufenen Milchsäuregehalt eine Entkalkung der Knochen nicht erzielt werden kann. Auch fand Binet, dass die Ca und $P_2 O_5$ Ausscheidung im Harn nicht vermehrt und in der Faeces unverändert ist. Es kann sich also nach den bis jetzt ausgeführten Untersuchungen wohl kaum um eine ins Gewicht fallende Knocheneinschmelzung handeln. Die von einzelnen Autoren beobachtete Knochenbrüchigkeit der Versuchstiere, erklärt sich aus der durch die Vergiftung verminderten oder aufgehobenen Nahrungsaufnahme. Dass hierdurch wirklich Knocheneinschmelzung stattfindet, ist durch genaue Analysen festgestellt. Die Frage bleibt also in dieser Beziehung offen.

Ausser dieser Verkalkung ist manchmal auch eine fettige Entartung der Epithelien beschrieben worden; so in einem von Adam bearbeiteten Fall, bei dem zur Anregung der Diurese 1 g Calomel

auf 2 Tage verteilt gegeben war. Ausser der unten zu beschreibenden heftigen Darmerscheinung war der Urin von da an stets verhalten. Nach 5 Tagen erfolgte der Exitus. Die Sektion ergab eine kolossal ausgedehnte fettige Degeneration der Nierenepithelien. In diesem Fall hat das Calomel statt des erwarteten Nutzens nur Schaden gestiftet.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass die durch Tierexperimente gewonnenen Nierenpräparate konstant aber nur wenig ausgeprägt eine kleinzellige Infiltration des interstitiellen Bindegewebes zeigen. Beim Menschen ist etwas derartiges noch nicht beschrieben. Auch ist es höchst unwahrscheinlich, dass hierdurch eine dauernde Krankheit sich herausbilden könnte. Doch haben Einige von dieser Erwägung ausgehend die Anwendung des Calomels bei Nierenkranken sogar als schädlich hingestellt. Die klinische Erfahrung hat aber gelehrt, dass diese Befürchtung unbegründet sei; und es dürften Erscheinungen nach Calomelgaben, wie sie in dem eben genannten Fall auftraten, immerhin zu den Seltenheiten zu rechnen sein.

Demgegenüber sind die Symptome seitens des II. Hauptausscheidungsortes, nämlich des Darmes viel konstanter. Als Ausdruck der geringfügigsten Reizung treten in fast allen Fällen Diarrhöen auf. Sie waren unter 16 Fällen, die Weisselberg beschreibt, 8mal sehr profus bis zu 14 Stuhlgängen an 1 Tag. In unserm Fall betrug die Frequenz ebenfalls mehrfach 12 oder 14 täglich. In schwereren Fällen sind die Entleerungen mit Blut

vermischt, auch Schleimhautfetzen können mit abgehen. Manchmal besteht auch Erbrechen, so dass der ganze Zustand der Kranken sekr bedenklich erscheint. Anatomisch zeigt sich bei der Sektion die Schleimhaut des unteren Darmabschnittes hauptsächlich von der Ileocoecalklappe an intensiv gerötet, das Darmlumen mit flüssigen und geronnenen roten Massen erfüllt, das Epithel oft in grösseren oder kleineren Fetzen abgestossen. Der Kamm der Quer- und Längsfalten ist am stärksten verfärbt und mit Extravasaten durchsetzt; die Mesenterialvenen sind strotzend gefüllt. Hat die Intoxikation einige Tage gedauert, so befindet sich die Schleimhaut stellenweise in einem Zustand, der mit den Veränderungen bei Dysenterie die grösste Aehnlichkeit hat. In leichteren Fällen findet man nur eine oberflächliche Nekrose der Schleimhautepithelien, die dabei mit einem trübgrauen Belag bedeckt erscheinen. Oder man sieht verschorfte, stark geschwulstete, graugelblich belegte Stellen. Auch kleine Defekte mit scharf begrenzten Rändern kommen vor. Gewöhnlich breiten sie sich in der Fläche aus. Wie tief sie unter Umständen gehen können, zeigt der unten näher beschriebene Fall Nr. 5, bei dem es zur Darmperforation mit folgender Peritonitis kam. Besonders auf der Höhe der Falten entwickeln sich aus den erst hämorrhagischen Stellen diphtheritische Infiltrationen und es bilden sich polypös kammartige Wülste, die starr infiltriert sind. Zwischen den Falten ist die Schleimhaut gewöhnlich dunkelrot. Mikroskopische Schnitte derartiger Darmteile zeigen in noch nicht fortgeschrittenen Fällen bloss eine hämorrhagische Infiltration. Wenn die Schleimhaut noch erhalten ist, ist die Muscularis mucosae und die Submucosa ge-

wöhnlich stark kleinzellig infiltriert. In schwereren Fällen sieht man dem Lumen zu schollige nekrotische Massen, ausserdem Fibrinfäden. Die quer und längs verlaufende Muskelschicht bleibt in der Regel frei. Die genannten Veränderungen gehen meist nicht über die Ileosoecalklappen hinaus. Doch beschreibt Braun einen Fall einer Sublimatintoxikation, bei das Ileum verschorft und dunkelbraungrau verfärbt war. Nur der obere Teil war glatt, der untere rauh durch abgestossene Fetzen. Die Submucosa war starr infiltriert und von strotzend gefüllten Gefässen durchzogen. In unserm Fall war der Dünndarm nur succulent und äusserst brüchig. Gwalter erzählt einen Fall, bei dem durch Vergiftung mit roter Präecipitatsalbe, sich im Dünndarm 2 kreisrunde, scharfrandige Geschwüre gebildet hatten. In den bei weitem meisten Fällen ist aber der Dickdarm am stärksten in Mitleidenschaft gezogen.

Ueber die Art und Weise, wie diese pathologischen Veränderungen zu stande kommen, herrschen sehr mannigfaltige Ansichten. Man erklärte sich früher die Lokalisation im Dickdarm und hier besonders auf seinen Falten so: Das resorbierte Quecksilber wird durch Speichel, Galle und z. T. im Dünndarm ausgeschieden. Im Colon erhält es durch Eindickung die Konzentration, die zur Anätzung notwendig ist. Dadurch, dass gerade die Falten mit den Faeces in ausgiebige Berührung kommen, erklärt sich die Prädilektionsstelle der Geschwüre. Dass eine solche direkte Aetzung der Schleimhaut nicht unbedingt durch die mit Quecksilbersalzen vermischten Faeces verursacht sein müsse, zeigte Grawitz durch folgenden interessanten Versuch:

Er legte bei einem Hund einen künstlichen After an und schaltete so den letzten Darmabschnitt von der Berührung mit dem Faeces aus. Der Hund wurde dann mit Quecksilber vergiftet. Bei der Sektion fanden sich in dem ausgeschalteten Darmteil dieselben geschwürigen und diphtheritischen Prozesse. Es konnte also die Aetzung allein die Ursache der Schleimhautveränderung nicht sein. Ausserdem verweilen die ätzenden Massen im Dickdarm bei der vermehrten Peristaltik bedeutend kürzere Zeit als sonst. Grawitz glaubt nun, dass durch einen Krampf der Muscularis die am meisten ins Darmlumen gepressten Stellen d. h. die Falten eine Nekrose erlitten. So wären die Hämorrhagien nicht erklärt. Heilborn glaubt, dass die Veränderungen durch Cirkulationsstörungen verursacht sein. Er hatte nämlich beobachtet, dass die perivaskulären Lymphräume vollgestopft sind mit schwarzen Körnern, die er für Schwefelquecksilber hielt, das durch den Schwefelwasserstoff des Darmes gebildet sein sollte. Kunkel hält die schwarzen Niederschläge für Schwefeleisen, das sich aus zersetztem Blutfarbstoff gebildet haben soll. Nach Marchand sollen es Quecksilberalbuminate sein, weil er sie nicht nur in nekrotischen Partien, sondern auch im lebenden Gewebe fand, wo eine derartige Schwefelwasserstoffwirkung nicht stattfinden kann. Auch durch diese Theorie wären die Blutungen, die man nach akut verlaufenen Vergiftungen findet, ohne dass sich schon Niederschläge gebildet haben, nicht erklärt.

Zwei weitere verschiedene Anschauungen werden durch Virchow und Kaufmann vertreten. Virchow sagt: durch die Ausscheidung des Queck-

silbers werden die Darmepithelien in ihrer Widerstandsfähigkeit derartig angegriffen, dass sie den massenhaft vorhandenen Bakterien einen günstigen Boden zur Entwicklung und damit zur Bildung von Ulcerationen abgeben. In dem Punkt sind Virchow und Kaufmann einig, dass die Diphtherie nichts Wesentliches bei dem Prozess ist, sondern nur Sekundärerscheinung und zwar hauptsächlich Bakterienwirkung. Virchows Ansicht gegenüber sieht Kaufmann das Wesen der Vergiftung wieder in einer Wirkung auf die roten Blutkörperchen, wobei diese sowohl ausserhalb wie innerhalb des Tierkörpers zerfallen. Diese schwere Blutalterationen, wobei Fibrinferment frei wird, führt zur Verlegung zahlreicher Kapillarbezirke und schliesslich zu massenhafter Thrombenbildung. Unterstützt wird diese Ansicht durch folgendes Experiment: Das defibrinierte Blut eines durch eine schnelltötende Sublimatdosis vergifteten Tieres in ein Blutgefäss eines anderen Tieres derselben Art transfundiert, bewirkt auch bei diesem Tod durch akute intravaskuläre Gerinnungen. Bei der Sektion findet sich stets eine starke Füllung des venösen Kreislaufs, während der arterielle auffallend leer erscheint. Ueberall sind zahlreiche Ekchimosen und kleine Hämorrhagien sichtbar. Die Lungen haben in der Regel durch die verschiedene Blutfüllung ein ganz scheckiges Aussehen. Hauptsächlich in akuten Fällen ist die Schleimhaut des Dünndarms und die des Dickdarms intensiv gerötet und enthält reichlich kleine Hämorrhagien. In subakuten Fällen entwickeln sich hier die Prozesse mit nekrotischem und diphteritischem Charakter. Als intravitale wurden die Gerinnsel nachgewiesen, indem während des Lebens

eine färbende Flüssigkeit injiziert wurde. Die später ungefärbten Bezirke mussten also während des Lebens von der Cirkulation ausgeschlossen gewesen sein. Am Darm wurde gefunden, dass die ungefärbten Stellen schon zu einer Zeit auftreten, wo von einer Nekrose oder Diphtherie noch keine Rede sein kann. Es müssen also primäre Kapillarthrombosen vorgelegen haben. In den Lungen entsteht hierdurch Oedem, Sauerstoffmangel und sekundäre Herzinsufficienz. Die besondere Lokalisation auf den Darm erklärt sich durch ohnehin schon bestehende langsame Cirkulation im Pfortadergebiet. Zwischen den beiden letztgenannten Ansichten bildet die Anschauung Tappeiners gewissermassen das Bindeglied. Er erkennt die Reizung des Epithels an, führt die Thrombosierung in den Kapillargefässen allein auf die durch Sublimat bewirkte Herzschwäche zurück.

Jolles weist auf die grosse Aehnlichkeit hin mit den Symptomen, die man beobachtet, wenn man aus dem Blutkuchen ausgepresstes Blut in die Blutbahn eines Tieres brachte. Er glaubt, dass es sich ebenso wie bei der Fermentintoxikation um eine Gerinnung, welche durch Zerstörung der weissen Blutkörperchen bewirkt sein soll, innerhalb der intakten Gefässbahn handele.

Gegen die Kaufmann'sche Auffassungsweise wendet sich Lentert. Er hat bei zwei Vivisektionen weder in den grossen Gefässen noch im Herzen Gerinnung finden können, ebensowenig die Veränderung in den Lungen. Er gesteht zwar eine erhöhte Disposition des Blutes zur Gerinnung zu, will aber hierdurch nicht alle Erscheinungen erklärt wissen. Nach

allen genannten Theorien scheint nur das eine festzustehen, dass der Blutdruck besonders in den Darmgefässen eine bedeutende Erniedrigung erfährt. Alle Erscheinungen dürften in letzter Linie auf der grossen chemischen Affinität der Quecksilbersalze zum Eiweiss zu beruhen. Es bleiben also noch manche Fragen auf diesem Gebiete offen.

So die Erscheinungen seitens des Nervensystems, wie Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Aufregungszustände und Bewusstlosigkeit; sie sind individuell sehr verschieden. Weder Virchows noch Kaufmanns Theorie genügen zu ihrer Erklärung. Man könnte entweder an eine besondere Empfindlichkeit des Nervensystems denken oder an urämische Symptome, die durch Nierenaffektion bewirkt wären.

Schliesslich wäre noch zu erwähnen, dass von Heilborn zuerst auch ein Mitergriffensein des Herzens in Form einer nicht sehr ausgeprägten fettigen Degeneration konstatiert wurde. Man könnte auch hier vielleicht die mangelhafte Blutversorgung zur Erklärung heranziehen.

Vergleicht man unseren Sektionsbefund mit dem geschilderten pathologisch-anatomischen Bild, so zeigt sich eine ziemliche Uebereinstimmung. Nur waren trotz der schweren Darmaffektion die Nieren nicht entsprechend in Mitleidenschaft gezogen. Es bestätigt dies eine Beobachtung, die zuerst von Heilborn gemacht wurde. Er sagt: „War die Darmdiphtherie stark ausgeprägt, so war die Infarzierung der Harnkanälchen schwach; umgekehrt war die Ablagerung

erheblich, so erreichte die Darmdiphtherie keine so hohen Grade."

Weiterhin erscheint bei Betrachtung unseres Falles höchst auffallend die geringe Menge des aufgenommenen Calomels und die dadurch veranlasste erhebliche Darmveränderung. Patient bekam nämlich nur zuerst 1 Tag lang $3 \times 0{,}05$ gr. tgl. und dann 2 Tage lang $3 \times 0{,}1$ gr. tgl. Also eine ganz minimale Dosis. Hierauf traten profuse Diarrhöen auf, die bis zum Tode anhielten.

Aehnliche speziell durch Calomel bewirkte schwere Erscheinungen finden sich in der sonst sehr reichhaltigen Litteratur über Quecksilbervergiftung nur sehr vereinzelt beschrieben. Einige der frappantesten Fälle sollen hier wiedergegeben werden. Adam veröffentlicht folgenden Fall (Nr. II).

Eine 68jährige Frau kam wegen chronischer Nephritis, Herzinsufficienz und beiderseitiger Pneumonia hypostatica in Behandlung. Sie erhielt 1 gr Calomel auf 2 Tage verteilt 5 Tage vor ihrem Tode. Darauf traten blutige Stühle bis zum Tode auf, auch war der Urin von da an stets verhalten. Der Exitus erfolgte unter den Erscheinungen von Urämie an Herzinsufficienz. Bei der Sektion fand sich ausser Nephritis chronica, Hypertrophia ventriculi sinistri, Stenosis mitralis, Pneumonia crouposa lobularis eine ausgeprägte Colitis diphtherica. Die genauere Betrachtung des Darmes ergab einige ungleichmässig auf die Mucosa verteilte Ulcerationen. Auf der Höhe des Zotten fand sich eine Anhäufung von Pigment vor. Weiterhin zeigte an den nicht ulcerierten Stellen mikroskopisch, dass die Venenlumina fast alles übrige Parenchym verdrängten, und

dass das Blut sich per diapedesin in letzteres ergossen, so dass man stellenweise von einem hämorrhagischen Infarkt reden konnte. Einige Gefässe waren thrombosiert, das Epithel war meist vollständig zerstört. Die tiefere Bindegewebsschichte fand sich oedematös infiltriert. An den Nieren fand sich ausser dem Bild einer Schrumpfniere eine kolossale Degeneration der Epithelien.

Weiter findet sich von Fischer ein Fall publiziert. Es wurden hier wegen starken Ascites an vier Tagen 3 × 0,2 gr Calomel gegeben und später an drei Tagen 3 × 0,2. Es traten bald heftige Diarrhöen und Leibschmerzen auf. Bei der Sektion fand man als Nebenbefund im ganzen Ileum, besonders in der Umgebung des Coecum zahlreiche bis Zweimarkstückgrosse, oft gürtelförmige, flache Geschwüre. Der Dickdarm war merkwürdigerweise frei.

Einen sehr charakteristischen Fall schildert Bassard: (Fall 3.)

Eine 57 Jahre alte Frau, die wegen Kompensationsstörungen infolge einer Mitralinsufficienz mit Digitalis fruchtlos behandelt wurde, bekam 0,5 Calomel pro die. Am nächsten Tag klagt Patientin über häufigen Harndrang, ohne dass dabei eine Harnentleerung möglich wäre. Nach zwei Tagen wurde die Calomelkur ausgesetzt. Neun Tage später hatte sich am After ein ringförmiges Geschwür mit grüngelbem, stinkendem, nekrotischem Belag und infiltrierten Rändern gebildet; dasselbe stieg an der vorderen Rektalwand 2 cm in Höhe. Ausserdem trat eine heftige Stomatitis ulcerosa auf. Beide Erkrankungen heilten sehr langsam. Be-

merkenswert ist hier die Lokalisation und wieder die kleine Calomeldose.

Derselbe Autor veröffentlicht noch einen weiteren Fall: (Nr. 4.)

Es handelte sich um ein 17jähriges Mädchen. Die Diagnose lautete: Herzinsufficienz (perikardiale Synechien) Oedeme, Ascites, Hydrothorax, Stauungsniere, Stauungsleber. Weil durch Digitalis und Diuretingebrauch die Oedeme nicht verschwanden, wurde während vier Tagen Calomel gereicht, zusammen $10 \times 0{,}3$ gr. Anfangs wirkte das Mittel prompt, doch bald trat vollständige Anurie ein mit den Symptomen einer Urämie. Ausserdem entwickelte sich eine Angina und trotz sorgfältiger Mundpflege eine schwere ulceröse Stomatitis, die nach 20 Tagen noch nicht vollkommen geheilt war; dazu kam noch eine ausgeprägte Dermatitis exfoliativa scarlatinoides. Besserung trat ein, seit der Darm durch ausgiebige Eingiessungen entleert war. Die schweren Symptome der Urämie können in diesem Fall wohl schwerlich durch die Stauungsniere allein erklärt werden. Der Harn enthielt vorher nur minimale Spuren und nach Digitalisgebrauch gar kein Eiweiss mehr. Es bleibt nur die Erklärung einer toxischen Nephritis, verursacht durch Calomel. Auch hier zeigt sich wieder das schon erwähnte alternierende Verhältnis zwischen Niere und Darm, indem an letzterem gar keine Symptome einer Intoxikation zu bemerken waren.

Bedeutend häufiger sind in der Litteratur Fälle beschrieben, in denen durch subkutane Injektion von Calomel schwere und selbst tötliche Intoxikation hervorgerufen wurde, abgesehen von der an der Injektionsstelle

sehr häufig sich entwickelnden Eiterung und Abszessbildung. Ueber einen derartigen Fall berichtet Krauss: (Fall Nr. 5.)

Ein 30jähriger Mann, seit 6 Wochen mit Syphilis infiziert, kam am 7. Mai ins Krankenhaus mit einer exulcerierten Sklerose am Penis, einem makulo-papulösem Exanthem am Körper und Condylomata lata am Penis und Scrotum. Der Ernährungszustand war ein guter. Am 15. Mai bekam er eine Injektion von 0,1 Calomel und am 22. Mai eine gleich grosse. Schon am Tage nach der zweiten Injektion wurde eine Auflockerung des Zahnfleisches und der Wangenschleimhaut bemerkt. Am folgenden Tage entstand an der Schleimhaut beider Lippen und an der Wangenschleimhaut ein dunkelgrauer Belag, profuse Salivation und Foetor ex ore. Dazu trat eine reichliche Diarrhöe, Erbrechen und Anurie. Der Zustand verschlimmerte sich schnell während der folgenden Tage. Blutige Stühle, fortwährende Anurie. Am 27. Mai entleerte Patient wenig eiweisshaltigen Urin, der Bauch etwas schmerzhaft. Am selben Tag gegen Abend subnormale Temperatur. Am 28. Mai Kollaps. Exitus letalis.

Die Sektion ergab tiefe, diphtheritische Infiltrationen im Dickdarm, wodurch eine Perforation der Flexuosa sigmoidea hervorgerufen worden war. Peritonitis. Stomatitis ulcerosa. Tumor lienalis acutus. Nephritis parenchymatosa acuta. Pneumonia hypostatica dextra incipiens. Zum Schluss des Berichtes findet sich noch die Bemerkung des Verfassers, dass bei keinem von den Patienten, denen man gleichzeitig aus demselben Fläschchen die Injektion machte, auch nur die

geringsten Spuren einer Quecksilberintoxikation eintraten.

Ueber einen sehr ähnlichen Fall berichtet Runeberg: (Fall Nr. 6.)

Eine 34jährige Frau wurde am 27. April 1888 in die medizinische Klinik aufgenommen. Sie klagt über hochgradige allgemeine Schwäche und unregelmässige Stühle; in den letzten Tagen hatte sie heftige Durchfälle. Die Stühle waren sehr übelriechend. Schmerzhaftigkeit im Munde und übelriechender Atem gesellten sich hinzu. Bei ihrer Aufnahme war die Kranke, welche von gewöhnlichem, wenn auch etwas schwächlichem Körperbau ist, äusserst schwer angegriffen. Temperatur 38,6. Sensorium ziemlich frei, etwas Kopfschmerzen. Die Kranke ist stark abgemagert, Unterhautzellgewebe leicht ödematös. Haut und Schleimhäute äussert blass, von gelblicher Wachsfarbe. Das Herz ist grösstenteils von der Lunge bedeckt. Kein Spitzenstoss fühlbar. Beim ersten Ton hört man ein ziemlich stark blasendes Geräusch, das am lautesten über dem Sternum zu hören ist. Puls etwa 100, klein, weich, regelmässig. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigt ausgesprochene Veränderungen der roten Blutkörperchen, in Bezug auf deren Form und Grösse. Ovale, birnen- und bisquitförmige Blutkörperchen, von sehr ungleicher Grösse, teils grösser, teils kleiner als normal, in zahlreicher Menge. Die farblosen Blutkörperchen sind nicht wesentlich vermehrt. Foetor ex ore. Graugelbliche Ulcerationen am Saum des Zahnfleisches. Bauch ist etwas schmerzhaft beim Berühren. Milz vergrössert, Leber normal. Harn von gewöhnlicher Farbe, klar, eiweissfrei. Spez. Gew. 1013, Stuhl dünn, wässrig.

riecht sehr intensiv. Wie man erfuhr, war die Kranke wegen Syphilis mit subkutanen Calomelinjektionen behandelt worden. Sie hatte am 12. März eine Injektion von 0,1 Calomel bekommen und eine gleich grosse am 20. März. Am 31. März hatte man eine leichte Merkurialaffektion des Mundes konstatiert. Am 31. April bekam die Kranke wieder eine Injektion von 0,1 Calomel. Nach dieser trat die heftige Verschlimmerung ein. Seit der Aufnahme in die medizinische Klinik verschlimmerten sich die Symptome von Tag zu Tag. Die Stomatitis breitete sich aus, die Stühle wurden aashaft stinkend, Temperatur hält sich um 39°. Die Kranke verfällt schliesslich in Coma und stirbt am 6. Mai. Bei der Sektion fand man alle Organe äusserst blutleer, das Herz blass, schlaff, etwas fettig degeneriert. Milz vergrössert, von weicher Konsistenz und graurötlicher, etwas fleckiger Farbe. Leber etwas weich, trübe, Acini undeutlich. Die Lungen, sowie Nieren, Ventrikel und Dünndarm ohne alle merkbaren pathologischen Veränderungen. Die Schleimhaut des Dickdarms ist in grosser Ausdehnung und besonders auf der Höhe der Falten mit hämorrhagischen Flecken und tiefgreifenden diphtheritischen Ulcerationen bedeckt. Stellenweise sind die diphtheritischen Infiltrationen unter Zurücklassung tiefer Ulcerationen abgestossen. Beim Einschnitt in die Injektionsstellen entleerte sich eine eiterähnliche Flüssigkeit.

Lützen zählt in seiner Dissertation noch drei im wesentlichen gleiche Fälle auf.

Aus oben citierten Krankengeschichten geht die ungleich grössere Giftwirkung der parenchymatösen Injektionen hervor.

Alle genannten Fälle haben das gemeinsam, dass niemals die übliche Dosis überschritten, sehr oft nicht einmal ganz erreicht wurde. Trotzdem entwickelte sich dabei ein Symptomenkomplex und ein anatomisches Bild, wie man es sonst nur bei akuter Vergiftung, z. B. mit dem schneller und intensiver wirkenden Sublimat, sieht. Wenn man andererseits bedenkt, welch grosse Dosen oft bei Hydrops oder Cholera infantum gut vertragen werden, so bleibt eigentlich nur noch die eine Erklärung, nämlich die einer individuellen Disposition. In ähnlicher Weise hat man ja auch beim Gebrauch von Sublimat öfters beobachtet, dass gewisse Individuen sehr empfindlich dagegen sind. Meist sind dies bereits stark septische oder anämische Personen, sowie besonders Nephritiker. Aehnliches wird man auch von Calomel annehmen müssen. Die Patienten waren meist durch längeres Kranksein bedeutend geschwächt, und man kann sich dabei gut vorstellen, dass deren Organismus viel an Resistenzfähigkeit eingebüsst hat. Nach der Kaufmann'schen Theorie, wonach im Verlauf der Quecksilbervergiftung Herzinsufficienz eintritt, könnte die gesteigerte Empfindlichkeit Herz und Nierenkranker vielleicht dadurch mitverursacht sein, dass sie ein ohnehin schon in seiner Leistungsfähigkeit geschädigtes Herz haben.

Diese Erklärung reicht aber längst nicht für alle gewonnenen Fälle aus. Vor allem nicht in denen, wo durch Calomelinjektionen der Tod herbeigeführt war. Es waren dies kräftige Personen, meist erst seit kurzem infiziert, bei denen also von einer etwa durch chronische Lues hervorgerufenen Kachexie keine Rede sein konnte. Es bleibt also nur die Annahme, dass bei diesen

Patienten eine Idyosynkrasie bestanden hat. Gewöhnlich äussert sich dieser Zustand ebenso wie bei anderen Arzneiidiosynkrasien in weniger gefährlichen Symptomen, nämlich Hauterkrankungen.

Dass solche Zustände nach Quecksilbergebrauch nicht gerade selten sind, beweist die Zusammenstellung derartiger Fälle von Bossard. Er beobachtete folgende Formen von Exanthemen.

1. Folliculitis wird sehr oft nach äusserlicher Anwendung an den Einreibungsstellen beobachtet; in zwei Fällen jedoch auch nach Injektion von Salicylquecksilber bezw. von Sublimat.

2. Von erythematöser Form
   a) trat die skarlatinaähnliche Form nach Injektion, Inunktion und nach innerlicher Anwendung auf.
   b) Urticaria wurde in drei Fällen beobachtet.
   c) Exantheme mit erysipelatösem Charakter in fünf Fällen. Als grosse Seltenheit werden eine Roseola und eine rubeolaähnliche Form beschrieben.

3. Von ekzematösen Formen des Quecksilberexanthems ist das vesikulöse, das papulöse und das pustulöse Ekzem häufig beobachtet worden.

Schliesslich werden noch zwei Fälle von merkurieller Purpura und von Pemphigus beschrieben. Im ganzen werden 34 Exantheme aufgezählt.

Von diesen waren speziell durch Calomel verursacht 11, also ein sehr hoher Prozentsatz. In vier Fällen, die wegen Verdauungsstörungen in Behandlung waren, entwickelte sich die skarlatinöse Form. Bei einem luetisch Infizierten trat eine Urticaria auf, zu

der sich ein vesikulöses Ekzem gesellte. Weiterhin wurden von vier Patienten, die teils wegen Darmkatarrh teils wegen Obstipation Calomel bekamen, zwei von einem erysipelatösen Exanthem, die zwei anderen von einem Ekzema vesiculosum befallen. Bei zwei Leberkranken entstand ein papulöses und bullöses Ekzem.

Aus Vorstehenden ergibt sich, dass man das im Calomel durchaus nicht ein indifferentes Mittel zu sehen hat, und dass eine derartige Kur unter Umständen gefährliche Erscheinungen bedingen kann. Man sollte daher immer an die Möglichkeit einer etwa bestehenden Idiosynkrasie denken und eine Kur nur ausnahmsweise mit grossen Dosen beginnen, und erst die Toleranz des Patienten ausprobieren durch kleine Dosen. Als falsch und gefährlich muss jene Lehre gelten, wonach eine Quecksilberkur erst dann voll wirksam sei, wenn Stomatitis eintritt. Diese kann unter Umständen erst dann bemerkt werden, wenn die Nieren- und Darmreizung schon bedenkliche Grade erreicht hat. Ergibt die Untersuchung des Mundes oder des Harns erhebliche Symptome einer Intoxikation, ist mit der Behandlung natürlich auszusetzen.

Die Diagnose einer schon erfolgten Intoxikation kann auch ohne die Anamnese in ausgesprochenen Fällen keine schwere sein. Doch sind schon Verwechselungen mit Brechdurchfall vorgekommen. Die nach anfänglicher Polyurie auftretende Anurie, der Gehalt des Harns an Eiweiss, Cylindern und eventuell an Blut oder Zucker, dann die diarrhöischen oft blutigen Stühle, der schwache beschleunigte Puls, schliesslich die Erscheinungen seitens des Nervensystems sind ziemlich charakteristisch.

Bei der Behandlung muss die drohende oder eintretende Stomatitis und Gingivitis durch peinliche Reinhaltung des Mundes und durch Ausspülen mit desinfizierenden und adstringierenden Mitteln bekämpft werden. Bei der toxischen Nephritis müssen stark wirkende Diuretica vermieden werden. Um die möglichst schnelle Ausscheidung zu beschleunigen, ist, falls nicht schon Diarrhöen bestehen, durch Eingiessungen und Ricinusöl für reichliche Entleerungen zu sorgen. Ueber die Zweckmässigkeit des Opium sind die Ansichten geteilt, weil dadurch die Ausscheidung durch den Darm gehindert werde und die Nieren mehr Quecksilber sezernieren müssten. Eher sind adstringierende Mittel in Form von Klysmen zu empfehlen.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrrn Obermedizinalrat Professor Dr. Bollinger für die gütige Ueberlassung des Falles und die Uebernahme des Referates meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Benutzte Litteratur.

Adam, Darm u. Niere nach Calomelvergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1892.

Binz, Centralblatt für klinische Medicin 1883, Nr. 13.

Bossard, Ueber seltene Formen der Quecksilberexantheme mit besonderer Berücksichtigung der Exantheme nach innerlicher Anwendung. Inaug.-Diss. Zürich 1896.

Braun, Wiener med. Wochenschrift 1886.

Chandon, Ein Beitrag zur Sublimatintoxikation. München 1838.

Durio, Ueber einen Fall von Sublimatintoxikation. Inaug.-Diss. München 1896.

Eckmann, Mikroskopische Beiträge zur Kenntnis der Quecksilbervergiftungen. Inaug.-Diss. Jurjew 1894.

Fischer, Zur diuretischen Wirkung des Calomel. Inaug.-Diss. München 1888.

Graf, Glykosurie bei Hgvergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.

Grawitz, Ueber die Dickdarmentzündung nach akuter Quecksilbervergiftung. Deutsch. med. Wochenschrift 1888. III, 41—42.

Heilborn, Experimentelle Beiträge zur Wirkung subkutaner Sublimatinjektionen. Archiv für exp. Pathol. VIII, 1878.

Heller, Ueber merkurielle Albuminurie. Chav. Annal 1895.

Jablonowsky, Ueber die Wirkung des Quecksilbers auf den tierischen Organismus. Inaug,-Diss. Berlin 1885.

Jendrassic, Deutsches Archiv für klin. Medicin 1886.

Jolles, Untersuchung über die Sublimatintoxikation und deren Beziehung zur Fermentintoxikation. Inaug.-Diss. Erlangen 1886.

Karvonen, Ueber den Einfluss des Quecksilbers auf die Nieren. Berlin 1898.

Kaufmann, Die Sublimatintoxikation. Habilitationsschrift, Breslau 1888.

Klemperer, Ueber die Veränderungen der Nieren bei Sublimatvergiftungen. Virchows Archiv CXVIII, 445—503.

Krauss, Deutsch. med. Wochenschrift 1888, Nr. 12.

Kunkel, Ueber akute Hgvergiftung. Würzburger Sitzungsbericht 1883, S. 77.

Leubert, Ueber die anatomischen Veränderungen durch Sublimatintoxikation. Berlin, Prag 1895.

Marhanol, Virchows Archiv. Bd. 123, 1891. S. 587.

Merk, Archiv für Dermatologie und Syphilis 1893.

Nothnagel, Calomel als Diuretium. Therap. Monatshefte 1888.

Rosenbach, Zeitschrift für rationelle Medicin XXXIII, 1868.

Soikowsky, Virchows Archiv 1806, 346.

Schild, Zur Frage der Calomelwirkung bei renalem Hydrops. Inaug.-Diss. Halle 1892.

Schmitt, Einen Fall von Sublimatintoxikation. Inaug.-Diss. München 1892.

Streffer, Ueber die Häufigkeit unangenehmer Nebenwirkung verschiedener Muskurialien.

Virchow, Sitzung der Berliner med. Gesellschaft 23 N. 87.

Voit, Ueber die Aufnahme des Quecksilbers und seine Verbindungen in dem Körper. Augsburg 1857.

Windberg, Ueber die diuret. Wirkung d. Calomel bei Lebercirrhose. Inaug.-Diss. München 1891.

Welander, Arch. für Dermat. und Syphilis 1894, 331.